

**ARTIKEL LAPORAN AKHIR
PENELITIAN HIBAH FUNDAMENTAL**



**POTENSI PENURUNAN HIPERKOAGULASI DARAH PADA
PENDERITA DIABETES MELLITUS DENGAN LATIHAN
*ERGOCYCLE***

(Kajian Peran Latihan Fisik Sebagai Faktor Preventif *Ischemia*)

Dr.dr.BM.Wara Kushartanti, M.S	19580516 198403 2 001 /0016055809
dr. Novita Intan Arovah, MPH	19781110 200212 2 001 /0010117801
Ch Fajar Sriwahyuniati, M.Or	19711229 200003 2 001 /0029127101

Dibiayai oleh Direktorat Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan. Sesuai dengan Surat Perjanjian Pelaksanaan Penugasan Penelitian SP2H SP2H : 448a/Fund-Multitahun/UN34.21/2013 tanggal 13 Mei 2013, No. dan tanggal Sub Kontrak: 02/H34.21/KTR.HIKOM/2013, tanggal 18 Juni 2013

**UNIVERSITAS NEGERI YOGYAKARTA
November 2013**

**POTENSI PENURUNAN HIPERKOAGULASI DARAH PADA PENDERITA
DIABETES MELLITUS DENGAN LATIHAN *ERGOCYCLE***
(Kajian Peran Latihan Fisik Sebagai Faktor Preventif *Ischemia*)

Dr.dr.BM.Wara Kushartanti, M.S, dkk

ABSTRACT

Hipercogulation tendency on Diabetes Mellitus (DM) increases the risk of ischemic condition (ischemic stroke and ischemic heart disease). To overcome hypercoagulation, this research aims to study the preventive mechanism of ergocycle exercise on hypercoagulation condition in DM patients. The long term objective is to formulate and recommend ergocycle exercise protocols in DM patients to prevent hypercoagulation.

This research employed experimental design which involved ten subjects who conducted 30 minutes of exercise within 60% HRR (*heart rate reserve*). Before and after the exercise several parameters were ascertained including activated prothrombin partial time (APTT), prothrombin time (PTT), epinephrine and blood glucose. Statistical analysis employed in this research were paired t test, pearson correlation and simple linear regression. The results of this study was used as the basis to carry out research in the following year which aims to study the adaptation response of ergocycle exercise towards coagulation parameter, epinephrin and blood glucose.

The results of this study reveals that there was an increase of APTT and PTT after ergocycle exercise even though it was statistically significant in PTT. APTT increased from $26,37 \pm 0,47$ to $26,75 \pm 0,35$ seconds ($p\text{-value} = 0,07$) while PTT increased from $10,20 \pm 0,25$ to $10,51 \pm 0,27$ seconds ($p\text{-value} = 0,01$). Epinephrin increased from $71,69 \pm 7,96$ to $76,62 \pm 7,93$ ng/dl ($p\text{-value} = 0,00$). Blood glucose decreased from $202,1 \pm 35,24$ to $172,50 \pm 32,65$ mg/dl ($p\text{-value} = 0,00$). There were no significant correlation found between APTT and PTT and epinephrin, blood glucose and epinephrin and APTT/PTT and blood glucose.

It can be concluded that the decrease of blood glucose and the tendency of hypocoagulation can not be explained by epinephrin.

Keywords: hypercoagulation, *ergocycle*, diabetes mellitus, ischemic

RINGKASAN

Kecenderungan hiperkoagulasi pada penderita Diabetes Mellitus (DM) meningkatkan resiko terjadinya gangguan iskemia (stroke *iskemik* maupun gangguan jantung *iskemik*). Sebagai bagian dari upaya mengatasi hiperkoagulasi tersebut, penelitian ini memiliki **target khusus** untuk mengkaji mekanisme preventif latihan fisik khususnya latihan *ergocycle* terhadap keadaan hiperkoagulasi pada penderita DM. Selanjutnya **tujuan jangka panjang** penelitian ini adalah menyusun dan memberikan rekomendasi latihan *ergocycle* pada penderita DM untuk mencegah keadaan hiperkoagulasi.

Penelitian ini merupakan penelitian tahun pertama yang merupakan **penelitian eksperimental** yang melibatkan 10 subjek yang diberi latihan dengan menggunakan *ergocycle* selama 30 menit dengan intensitas latihan 60% HRR (*heart rate reserve*). Pada awal dan akhir latihan akan dilakukan penilaian parameter klinis koagulasi darah yang meliputi *activated prothrombin partial time (aPTT)* dan *prothrombin time (PT)*, kadar *epinephrine* dan *kadar gula darah*. Analisis statistik dilakukan untuk menilai perubahan nilai variabel sebelum dan sesudah latihan *ergocycle* dengan paired t test dan hubungan korelatif antara variabel variabel tersebut (*pearson correlation* dan regresi linear sederhana). **Penelitian ini direncanakan untuk dilanjutkan pada tahun ke II** yang difokuskan pada respon serial jangka panjang (adaptasi) terhadap variabel parameter koagulasi, kadar epinephrin dan kadar glukosa darah.

Dalam penelitian ini ditemukan peningkatan waktu koagulasi baik APTT maupun PTT walaupun peningkatan hanya bermakna pada PTT. APTT meningkat dari $26,37 \pm 0,47$ menjadi $26,75 \pm 0,35$ dtk ($p\text{-value} = 0,07$) sedangkan PTT meningkat dari $10,20 \pm 0,25$ menjadi $10,51 \pm 0,27$ dtk ($p\text{-value} = 0,01$). Kadar epinephrin mengalami peningkatan dari $71,69 \pm 7,96$ menjadi $76,62 \pm 7,93$ ng/dl ($p\text{-value} = 0,00$). Kadar glukosa darah menurun dari $202,1 \pm 35,24$ menjadi $172,50 \pm 32,65$ mg/dl ($p\text{-value} = 0,00$). Pada hubungan korelatif tidak ditemukan adanya hubungan korelatif yang bermakna antara parameter koagulasi dengan kadar epinephrin dan kadar glukosa darah setelah latihan *ergocycle*. Hubungan korelatif juga tidak ditemukan antara selisish/perubahan nilai pada ketiga variabel tersebut.

Dapat disimpulkan bahwa penurunan kadar gula darah dan kecenderungan peningkatan waktu koagulasi pada penelitian ini tidak ditentukan oleh kadar akhir maupun selisish nilai epinephrin.

Kata kunci: hiperkoagulasi, *ergocycle*, diabetes melitus, iskemik

A. LATAR BELAKANG

Insidensi dan prevalensi diabetes mellitus (DM) di dunia dewasa ini semakin meningkat. Insidensi DM di Indonesia dilaporkan sebesar 4.4% dan diperkirakan akan terus mengalami peningkatan. WHO memperkirakan pada tahun 2030 Indonesia akan memiliki kasus DM terbanyak di dunia (Chan *et al.* 2009). Pada DM terjadi gangguan kontrol kadar gula darah berupa **kenaikan kadar gula darah kronis** yang dalam jangka panjang berpotensi mengakibatkan kerusakan pada pembuluh darah dan syaraf serta meningkatkan resiko hiperkoagulasi (Maiorana *et.al*, 2001). **Keadaan hiperkoagulasi** pada DM pada akhirnya dapat mencetuskan trombus ataupun emboli yang mengakibatkan **kejadian iskemia** baik yang berupa stroke iskemik maupun gangguan jantung iskemik (Osende *et al.* 2001).

Latihan fisik ditemukan dapat memperbaiki fungsi metabolik penderita DM lewat berbagai mekanisme antara lain perbaikan regulasi gula darah, perbaikan profil lipid dan peningkatan kualitas kerja jantung serta pembuluh darah (Boule *et al.* 2001). Adaptasi tubuh terhadap latihan fisik pada penderita DM terjadi pada saat latihan (**respon akut**) maupun terjadi karena proses pengkondisian tubuh (**respon jangka panjang**). Secara umum disimpulkan bahwa latihan fisik memberi dampak regulasi darah segera maupun sampai dengan beberapa saat paska latihan (Nakhanakhup *et al.* 2006).

Dalam kaitanya dengan keadaan hiperkoagulasi, sejauh ini sudah diketahui bahwa latihan fisik dapat meningkatkan *tromboplasmin activator* lewat perantara stimulasi *epinephrine*. (Poll *et al.* 2007). Walaupun demikian, proses koagulasi merupakan proses yang sangat kompleks yang melibatkan berbagai faktor koagulasi (Ribeiro *et al.* 2007). Pengaruh parsial latihan fisik terhadap satu faktor koagulasi belum dapat digunakan untuk menarik kesimpulan tentang pengaruh latihan fisik terhadap keseluruhan keseimbangan koagulasi. Hal ini menunjukkan perlunya dilakukan pengkajian tentang dikaji pengaruh latihan fisik terhadap **parameter klinis koagulasi** yang meliputi *activated prothrombin partial time* (aPTT), *prothrombin time* (PT), *thrombin time* (TT) dan laju enap darah (LED).

Latihan dengan *ergocycle* merupakan latihan yang banyak direkomendasikan pada penderita DM (Nakhanakhup *et al.* 2006). Hal ini dikarenakan latihan *ergocycle* mengkombinasikan mekanisme gerak aerobik dan latihan beban. Beberapa penelitian terakhir menyatakan bahwa kedua mekanisme diperlukan untuk mengoptimalkan regulasi kadar gula darah. Walaupun demikian, sampai dengan dewasa ini, peran latihan *ergocycle* dengan parameter klinis koagulasi pada baik secara akut maupun kronis pada penderita DM belum diketahui.

Penelitian yang diusulkan pada dasarnya menjembatani antara temuan penelitian tentang kecenderungan hiperkoagulasi pada penderita diabetes mellitus dengan penelitian aplikatif pada masa yang akan datang yang berupa pengembangan model latihan yang efektif dalam upaya preventif, terapeutik dan rehabilitatif bagi penderita diabetes mellitus.

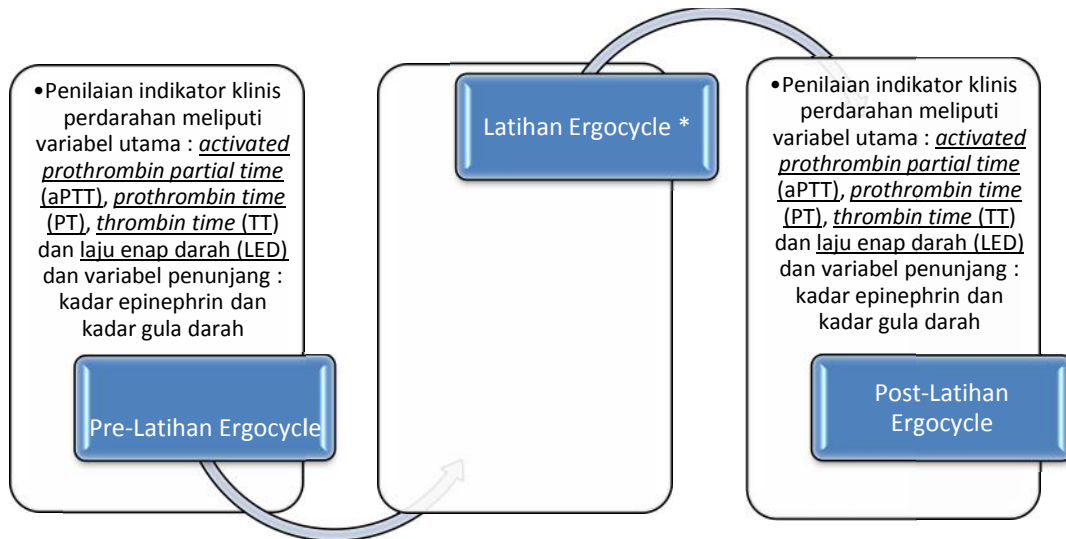
Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji mekanisme preventif latihan *ergocycle* pada penderita DM terhadap proses hiperkoagulasi yang tercermin dalam nilai parameter klinis koagulasi berupa *activated prothrombin partial time* (aPTT), *prothrombin time* (PT), *thrombin time* (TT) dan laju enap darah (LED). **Tujuan jangka panjang** dari penelitian ini adalah agar latihan *ergocycle* dapat direkomendasikan sebagai bagian dari upaya pencegahan gangguan iskemik (stroke iskemik dan gangguan jantung iskemik) pada DM berbasis *evidence based practice*.

B. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *controll group pretest-posttest design* untuk mengetahui bagaimana pengaruh latihan fisik terhadap indikator klinis koagulasi. Penelitian ini melibatkan 10 penderita DM yang memenuhi kriteria diagnosis DM dan dinyatakan aman untuk melaksanakan latihan fisik intensitas sedang.

Penelitian pada tahun I difokuskan pada respon serial akut latihan fisik terhadap indikator klinis koagulasi dan kaitannya dengan keluaran *epinephrine* dan kadar gula darah saat latihan. Penelitian pada tahun II difokuskan pada respon jangka panjang latihan fisik terhadap parameter koagulasi sekaligus mengeksplorasi durasi pengaruh latihan fisik

terhadap parameter koagulasi darah. Gambar 3, menunjukkan gambaran umum desain penelitian.



Gambar 1. Desain Penelitian

*= **Pada tahun I** yang berupa penelitian tentang respon serial akut latihan fisik terhadap indikator klinis koagulasi dan kaitannya dengan keluaran epinephrine dan kadar gula darah saat latihan, perlakuan *ergocycle* dilakukan satu kali dengan dosis latihan yang direkomendasikan oleh *Centre for Disease Control and Prevention* (2006) pada penderita diabetes mellitus berupa latihan intensitas sedang (sub maksimal dengan kisaran 65-80% DJM) yang dilakukan dalam jangka waktu 30 menit. Pengambilan data indikator klinis koagulasi dilakukan sebelum dan sesudah perlakuan

= **Pada tahun II yang difokuskan pada respon jangka panjang latihan fisik terhadap parameter koagulasi sekaligus mengeksplorasi durasi pengaruh latihan fisik terhadap parameter koagulasi darah, perlakuan *ergocycle* dilakukan selama 4 minggu, dengan frekuensi latihan sebanyak 3 x dalam satu minggu, durasi latihan selama 30 menit dan intensitas latihan (sub maksimal dengan kisaran 65-80% DJM). Pengambilan data indikator klinis *durante-program* dilakukan sebelum dan sesudah latihan.

a. Prosedur Pengumpulan Data

1. Pengambilan Data Indikator Klinis Koagulasi

Pengumpulan data variabel utama berupa indikator klinis koagulasi dilakukan dengan bekerjasama dengan Laboratorium Klinik parahita Yogyakarta dengan prosedur umum sebagai berikut:

1. Pasien tidak memerlukan persiapan khusus
2. Pengambilan sampel darah vena diambil dengan kapiler sitrat untuk menghambat koagulasi
3. Persyaratan dan jenis sampel yang diperlukan adalah plasma (sitrat) disentrifuge 1500g selama 15 menit atau 2500g selama 10 menit.
4. Stabilitas sampel dijaga pada 15-25 °C untuk pemeriksaan dalam 8 jam, -20 °C untuk pemeriksaan 2 minggu, -70 °C untuk pemeriksaan 6 bulan
5. Metode pengukuran nilai APTT, PTT dan TT dengan menggunakan foto optical/mekanik (menggunakan alat Start 4 packs dan Coagmate XM)
6. Nilai Rujukan yang dipakai APTT adalah 24.5-35,5 detik sedangkan PTT adalah 10.8-14.4 detik

2. Pengambilan Data Kadar Gula Darah dan *Epinephrine*

Pengumpulan data variabel utama berupa kadar *epinephrine* dan kadar gula darah dilakukan dengan bekerjasama dengan Laboratorium Penelitian terpadu Fakultas Farmasi Universitas Ahmad dahlan Yogyakarta *epinephrine* diukur dari sampel darah dengan teknik *HPLC (High Performance Liquid Chromatography)*. Sampel darah dipreparasi dengan heparin untuk mencegah koagulasi sebelum dilakukan pemeriksaan. Nilai rujukan pada keadaan normal adalah 10 ng/L, walaupun demikian pada latihan fisik dapat terjadi peningkatan sampai 10-50 kali lipat. Kadar gula darah diukur dengan menggunakan metode rapid test dengan sampel darah EDTA.

3. Teknik Analisis Data

Analisis utama pada penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh latihan fisik berupa latihan *ergocycle* terhadap indikator klinis koagulasi. Oleh karenanya, data tentang indikator klinis koagulasi pada pemeriksaan sebelum latihan fisik (*pretest*) dan sesudah

latihan fisik (*post-test*) dianalisis dengan menggunakan *paired t test*. Analisis tambahan pada penelitian ini adalah untuk mengaitkan indikator klinis koagulasi dengan kadar *epinephrine* dan kadar gula darah. Oleh karenanya akan dilakukan analisis regresi secara serial pada setiap tahap dengan menggunakan analisis regresi linear.

C. HASIL

a. Karakteristik Subjek Penelitian

Subyek yang direkrut dalam penelitian ini merupakan anggota aktif dari klub PERSADIA (Persatuan Diabetes Indonesia) di RS Daerah Yogyakarta. Jumlah subjek dalam penelitian ini adalah sepuluh orang yang terdiri dari enam subjek laki-laki dan empat subjek perempuan.

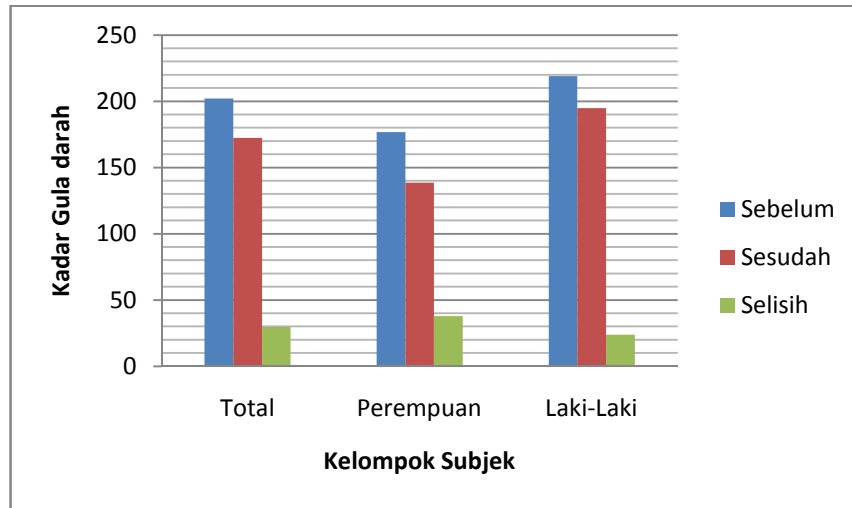
Rata-rata usia subjek penelitian adalah 64 tahun (laki-laki dan perempuan masing-masing 67,7 tahun dan 59,25 tahun). Rata rata indeks massa tubuh adalah 25,66 (laki laki dan perempuan masing-masing 24,15 dan 27,92).

b. Analisis Univariate

Analisis univariate meliputi kadar glukosa darah, parameter koagulasi (APTT dan PTT) serta epinephrin sebelum dan sesudah latihan ergocycle.

(i) Analisis Kadar Glukosa Darah Sebelum dan Sesudah Perlakuan Ergocycle

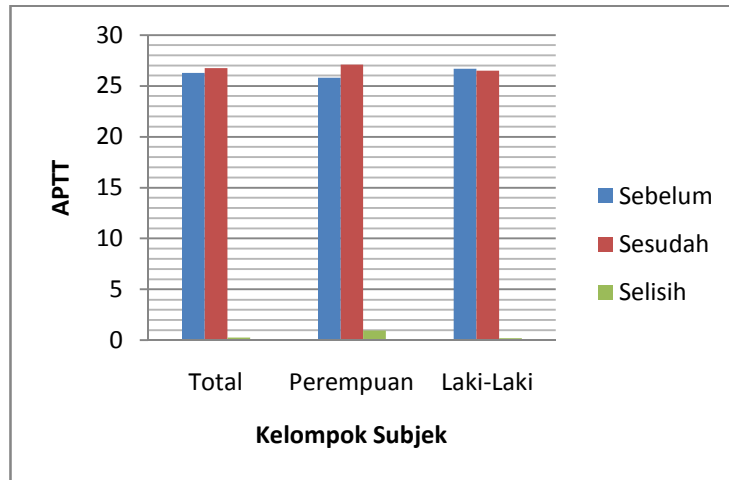
Rata rata kadar gula darah pada keseluruhan subjek sebelum perlakuan ergocycle adalah 202,10 mg/dl sedangkan sesudah latihan ergocycle adalah 172,50 mg/dl. Keseluruhan subjek memiliki rata rata penurunan sebesar 29,60 mg/dl ($p\text{-value}=0,006$). Gambar 1 menunjukkan bahwa kadar glukosa darah perempuan sebelum perlakuan lebih rendah daripada laki laki yakni 176,75 mg/dl dibandingkan dengan 219 mg/dl pada laki-laki. Walaupun demikian penurunan kadar gula darah yang dialami oleh perempuan lebih besar dibandingkan dengan laki-laki yakni 38 mg/dl dibandingkan dengan 24 mg/dl ($p\text{ value} = 0,00$).



Gambar 1. Kadar Glukosa darah Sebelum dan Sesudah Perlakuan Ergocycle

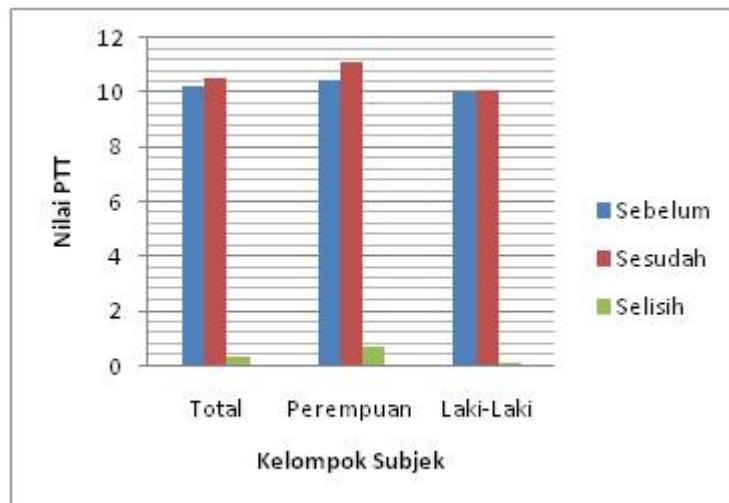
(ii) Analisis Parameter Koagulasi Sebelum dan Sesudah Perlakuan Ergocycle.

Rata rata APTT pada keseluruhan subjek sebelum perlakuan ergocycle adalah 26,3 detik sedangkan sesudah latihan ergocycle adalah 26,75 detik. Keseluruhan subjek memiliki rata rata peningkatan sebesar 0,26 detik ($p \text{ value}=0,071$). Gambar 2 menunjukkan bahwa rata rata nilai APPT perempuan lebih rendah daripada laki-laki 25,8 detik dibandingkan dengan 26,7 detik pada laki laki. Walaupun demikian, peningkatan nilai APTT perempuan lebih tinggi daripada laki laki yakni 0,93 detik dibandingkan dengan 0,18 detik pada laki-laki ($p \text{ value}= 0,00$).



Gambar 2. Nilai APTT Sebelum dan Sesudah Latihan Ergocycle

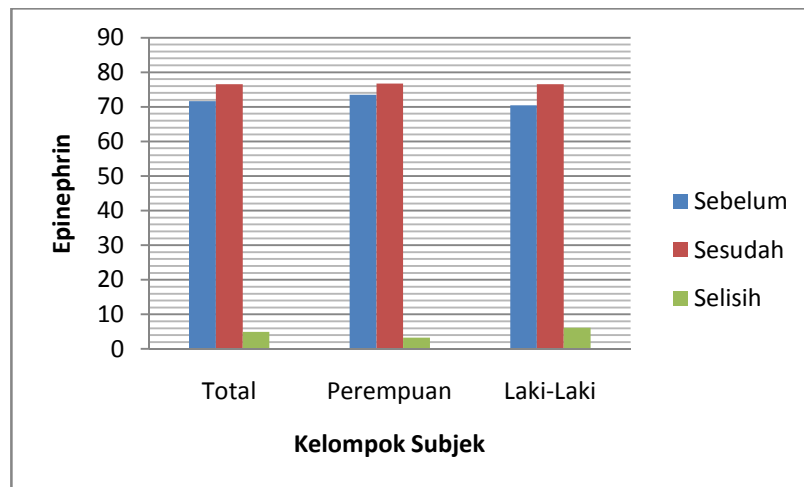
Rata rata PTT pada keseluruhan subjek sebelum perlakuan ergocycle adalah 10,2 detik sedangkan sesudah latihan ergocycle adalah 10,51 detik. Keseluruhan subjek memiliki rata rata peningkatan sebesar 0,31 detik ($p\text{ value} = 0,01$). Gambar 3 menunjukkan bahwa rata rata nilai PPT perempuan sebelum latihan *ergocycle* lebih tinggi dibanding pada laki laki (10,45 detik dibanding 10,03). Peningkatan nilai APTT perempuan juga lebih tinggi daripada laki laki yakni 0,65 detik dibandingkan dengan 0,08 detik pada laki-laki ($p\text{ value} = 0,00$).



Gambar 3. Nilai PTT Sebelum dan Sesudah Perlakuan Ergocycle

(iii) Analisis Kadar Epinephrin Sebelum dan Sesudah Perlakuan Ergocycle

Rata rata *epinephrin* pada keseluruhan subjek sebelum perlakuan *ergocycle* adalah 74,69 ng/dl sedangkan sesudah latihan *ergocycle* adalah 76,62 ng/dl. Keseluruhan subjek memiliki rata rata peningkatan sebesar 4,93 ng/dl (p value : 0,00). Gambar 4 menunjukkan bahwa kadar *epinephrin* perempuan sebelum perlakuan lebih tinggi daripada laki laki yakni 73,51 ng/dl dibandingkan dengan 70,48 ng/dl pada laki-laki. Walaupun demikian peningkatan *epinephrin* yang dialami oleh laki-laki lebih besar dibandingkan dengan perempuan yakni 38 mg/dl dibandingkan dengan 6,08 ng/dl (p value = 0,00).

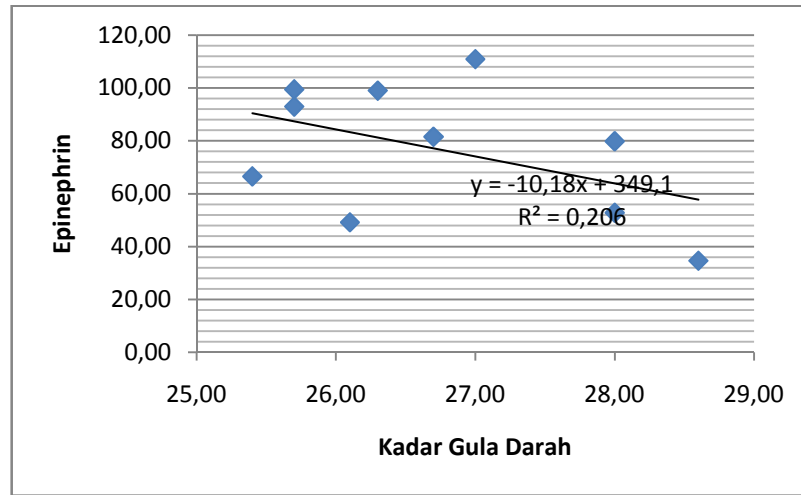


Gambar 4. Nilai *Epinephrin* Sebelum dan Sesudah Perlakuan Ergocycle

2. Analisis Bivariate (Uji Korelatif)

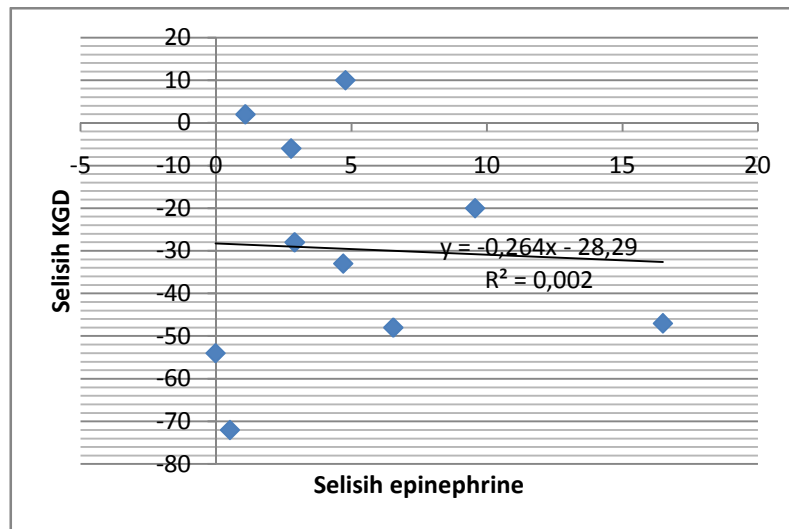
(i) Analisis Hubungan antara Perubahan Kadar Glukosa Darah dengan *Epinephrin*.

Analisis korelasi kadar glukosa darah dengan kadar *epinephrin* tampak pada Gambar 9. Dapat dilihat pada Gambar 5, hubungan korelasi yang terjadi relatif dengan r^2 sebesar 0,206 dengan nilai korelasi sebesar adalah 0,259 (p value 0,469).



Gambar 5. Korelasi antara Kadar Glukosa Darah dan *Epinephrine* Sesudah Latihan

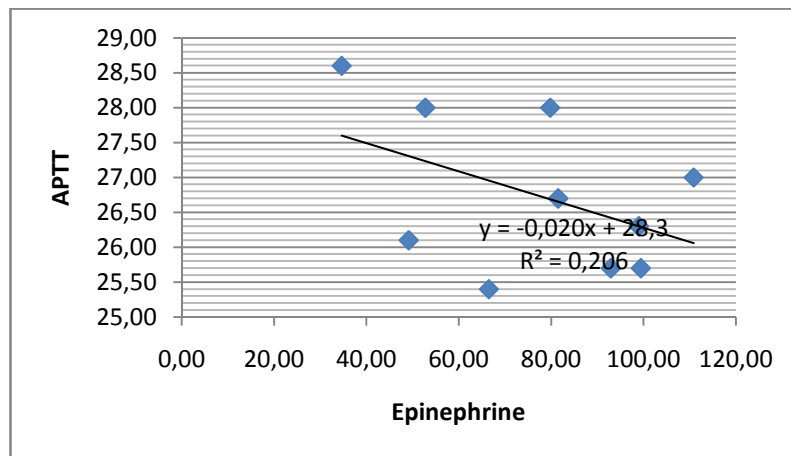
Gambar 6 menggambarkan analisis korelasi selisih kadar glukosa darah dengan selisih *epinephrine* menunjukkan hubungan korelasi negatif yakni nilai r^2 sebesar 0,02 dan nilai korelasi sebesar 0,05 ($p\text{ value}=0,891$)



Gambar 6. Korelasi antara Selisih Kadar Glukosa Darah dan Selisih Kadar *Epinephrine*

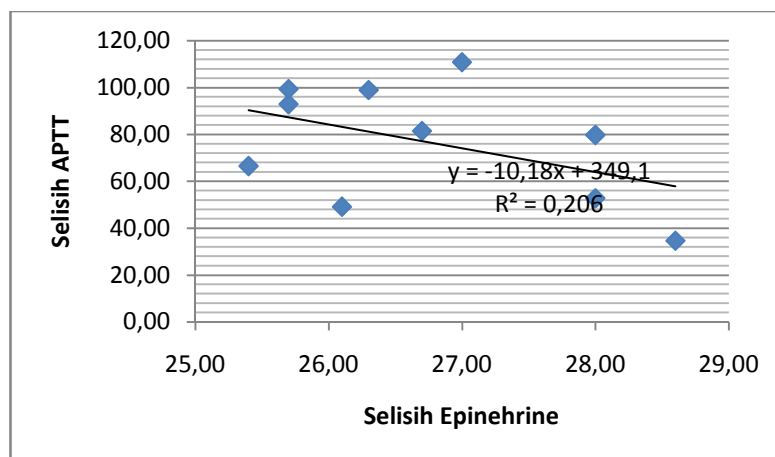
(ii) **Analisis Hubungan antara Perubahan Parameter Koagulasi dengan *Epinephrin*.**

Analisis korelasi APTT dengan kadar epinephrin tampak pada Gambar 7. Dapat dilihat pada Gambar 7, hubungan korelasi antara *epinephrine* relatif rendah yang dapat dilihat dari r^2 sebesar 0,206 dengan nilai korelasi sebesar 0,454 (p value 0,188)



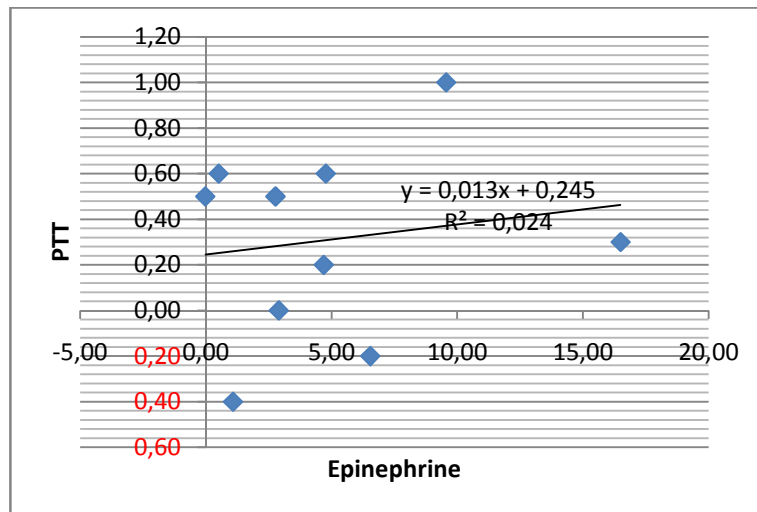
Gambar 7. Korelasi antara APTT dan *Epinephrine* Sesudah Latihan

Gambar 8 mengilustrasikan analisis korelasi selisih kadar APTT dengan selisih *epinephrine* menunjukkan hubungan korelasi relatif rendah yakni r^2 sebesar 0,206 dan nilai korelasi sebesar 0,044 (p value 0,904)



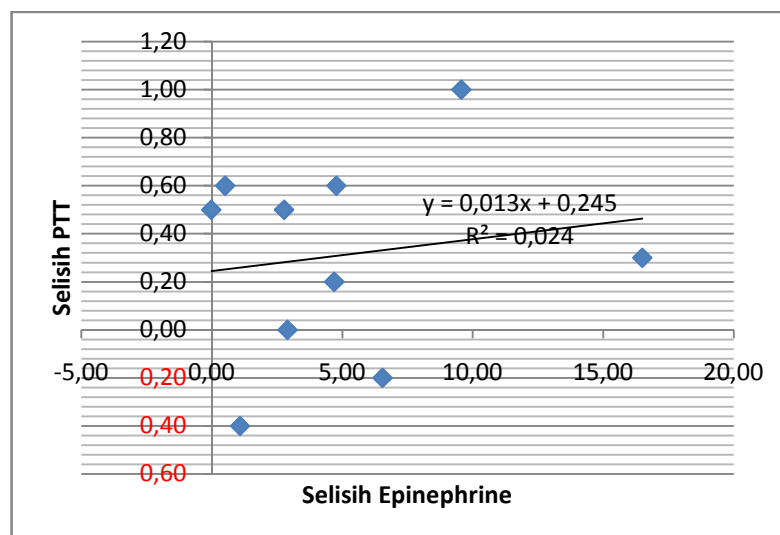
Gambar 8. Korelasi Selisih APTT dan Selisih *Epinephrine*

Analisis korelasi PTT dengan kadar epinephrin tampak pada Gambar 9. Dapat dilihat pada Gambar 13, hubungan korelasi antara PTT dan *epinephrine* relatif rendah yang dapat dilihat dari r^2 sebesar 0,024 dan koefisien korelasi sebesar 0,165 (p value : 0,649)



Gambar 9. Korelasi antara PTT dan *Epinephrine* Sesudah Latihan

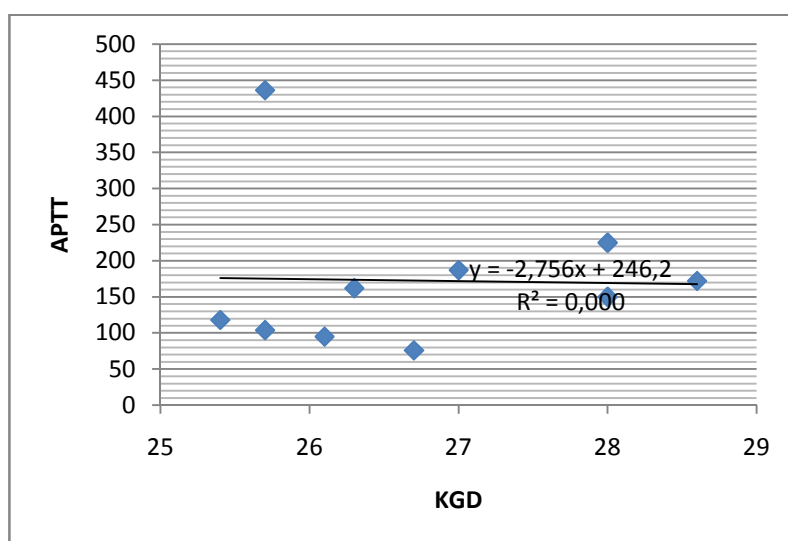
Gambar 10 mengilustrasikan analisis korelasi selisih kadar PTT dengan selisih *epinephrine* menunjukkan r^2 sebesar 0,024 dan koefisien korelasi sebesar 0,157 (p value = 0,665).



Gambar 10. Korelasi Selisih PTT dan Selisih *Epinephrine*

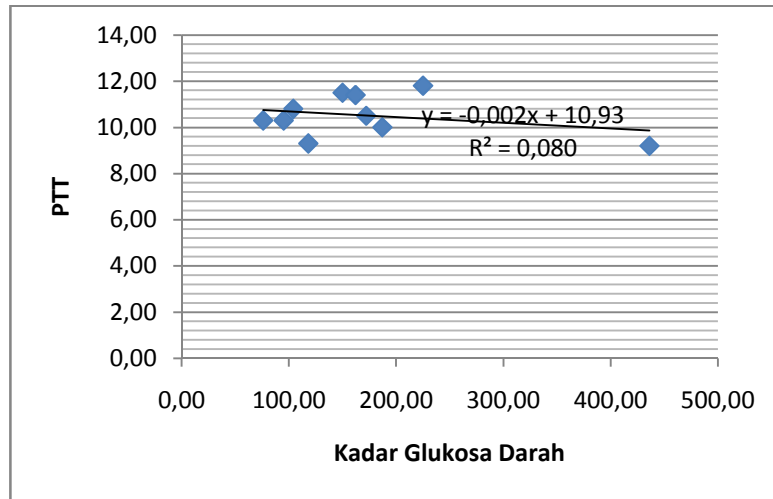
(iii) **Analisis Hubungan antara Perubahan Kadar Glukosa Darah dengan Parameter Koagulasi.**

Korelasi antara nilai APPT dan kadar glukosa darah sesudah latihan ergocycle menunjukkan hubungan yang tidak bermakna. Hal ini dapat dilihat pada Gambar 11 dimana terlihat bahwa r^2 adalah sebesar 0,000 dengan koefisien korelasi sebesar 0,030 (p value 0,935)



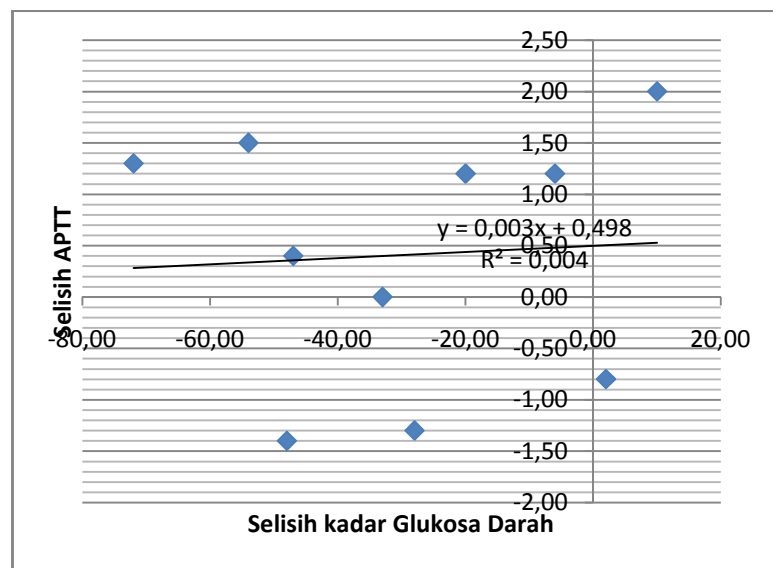
Gambar 11. Korelasi Kadar Glukosa Darah dan APTT Sesudah Latihan *Ergocycle*

Hubungan yang tidak bermakna juga ditemukan antara kadar PTT dan *epinephrine* sesudah latihan ergocycle yakni dengan nilai r^2 sebesar 0,080 dan koefisien korelasi sebesar 0,284 (p value =0,426)



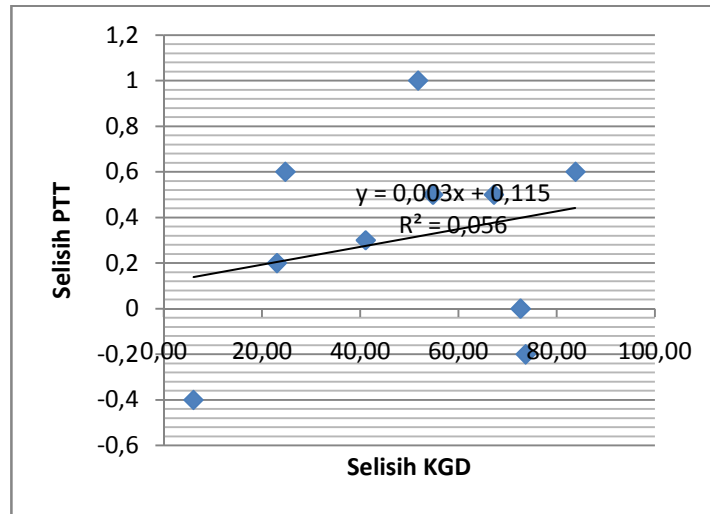
Gambar 12. Korelasi Kadar Glukosa Darah dan PTT Sesudah Latihan *Ergocycle*

Analisis korelasi selisih APTT dengan selisih kadar glukosa darah menunjukkan tidak adanya korelasi ($r^2=0,004$) dan koefisien korelasi sebesar -0,030 ($p\text{ value}= 0,935$).



Gambar 13. Korelasi Selisih Kadar Glukosa Darah dan Selisih APTT

Analisis korelasi selisih PTT dengan selisih kadar glukosa darah korelasi yang sangat kecil dengan $r^2= 0,056$ dan koefisien koerlasi sebesar 0,074 ($p\text{ value} = 0,840$) terlihat pada Gambar 18.



Gambar 14. Korelasi antara Selisih KGD dengan Selisih PTT

3. Ringkasan Hasil

(i) Ringkasan Hasil Uji Beda

Pada tabel berikut dapat terlihat bahwa terjadi penurunan bermakna pada kadar gula darah ($p\text{ value} = 0,00$). Disamping itu terlihat ada peningkatan waktu koagulasi baik pada APTT walaupun tidak bermakna secara statistik ($p\text{ value} = 0,07$) dan PTT ($p\text{ value} = 0,01$). Selain itu terlihat pula peningkatan kadar epinephrin ($p\text{ value} = 0,00$)

Tabel 1. Hasil Ringkasan Uji Beda

	Mean		Std.	Variance	Uji Beda
	Statistic	Std. Error	Deviation Statistic	Statistic	
KGD sebelum	202,1000	35,25446	111,48438	12428,767	0,00
KGD sesudah	172,5000	32,65927	103,27767	10666,278	
APTT sebelum	26,3400	,47380	1,49830	2,245	0,07
APTT sesudah	26,7500	,35379	1,11878	1,252	
PTT sebelum	10,2000	,25647	,81104	,658	0,01
PTT sesudah	10,5100	,27986	,88500	,783	
Epinephrin sebelum	71,6930	7,96036	25,17287	633,674	0,00
Epinephrin sesudah	76,6220	7,93970	25,10753	630,388	

(ii) Ringkasan Hasil Uji Korelasi

Dari tabel berikut terlihat bahwa tidak ditemukan hubungan korelatif yang bermakna antara kadar glukosa darah dan epinephrin, parameter koagulasi dengan *epinephrine* dan antara parameter koagulasi dan *epinephrine*. Hubungan tidak ditemukan baik pada nilai setelah latihan ergocycle maupun selisih/perubahan nilai sebelum dan sesudah perlakuan ergocycle.

Tabel 2. Ringkasan Hasil Uji Korelatif

Hubungan antar Variabel	Koefisien Korelasi	Signifikansi
KGD- EPI (Sesudah)	0,259	0,469
KGD-EPI (Selisih)	-0,05	0,891
APTT-EPI (Sesudah)	-0,454	0,188
APT-EPI (Selisih)	-0,044	0,904
PTT-EPI (Sesudah)	-0,165	0,649
PTT-EPI (Selisih)	0,157	0,665
KGD-APTT (Sesudah)	-0,030	0,935
KGD-APTT (Sesudah)	0,064	0,860
KGD-PTT (Sesudah)	-0,284	0,426
KGD-PTT (Selisih)	-0,074	0,840

D. PEMBAHASAN

Latihan merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari manajemen atau penatalaksanaan diabetes mellitus. Latihan diharapkan tidak saja mengontrol kadar gula darah tapi juga dapat memberi efek fisiologis berupa penurunan resiko komplikasi antara lain resiko hiperkoagulasi. Hal ini penting karena kematian pada penderita DM banyak terkait dengan kondisi hiperkoagulasi yang terjadi pada penderita diabetes mellitus.

Subjek dalam penelitian ini adalah kelompok usia lanjut dengan rata rata usia 64 tahun. Subjek tergabung dalam Persatuan Senam Diabetes Indonesia (Persadia) sehingga merupakan subjek yang aktif secara fisik. Subjek yang terikrut sebanyak 10 orang atau

kurang dari target yang direncanakan. Hal ini terjadi karena penelitian ini melibatkan prosedur invasif sehingga sebagian besar anggota Persadia tidak bersedia untuk menjadi subjek dalam penelitian ini. Jumlah subjek yang relatif sedikit ini menimbulkan variabilitas yang sangat besar dan merupakan keterbatasan dalam penelitian ini. Usia subjek yang berkisar 60 tahun keatas juga mengakibatkan generalisasi hasil penelitian menjadi terbatas.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar glukosa darah subjek penelitian menurun cukup bermakna setelah latihan dengan ergocycle selama 30 menit pada intensitas sedang. Hal ini sesuai dengan teori bahwa latihan dengan karakteristik *continue, rhythmic, interval, progresive* dan *endurance* potensial untuk menurunkan kadar glukosa darah, beberapa mekanisme penurunan kadar glukosa darah yang disepakati adalah peningkatan penggunaan glukosa dalam sel dalam mekanisme glikolisis, peningkatan kepekaan reseptor insulin dan peningkatan transporter glukosa (*glucose transporter 4*) (Ribeiro *et al.* 2007). Kontraksi otot yang terutama terjadi pada tungkai juga dihipotesiskan dapat meningkatkan myokin otot antara lain berupa peningkatan IL3 dan 6 (Thrall *et al.* 2007). Kenaikan ini memicu serangkaian mekanisme regulasi kadar glukosa darah sehingga kadar glukosa darah menjadi menurun (Womack *et al.* 2003). Berdasarkan hal ini, protokol latihan ergocycle atau bersepeda sebaiknya direkomendasikan agar dapat dijadikan bagian dari regimen latihan pada penderita diabetes mellitus.

Pada uji korelasi penurunan kadar glukosa pada penelitian ini tidak terkait dengan peningkatan kadar epinephrin. Hal ini mungkin disebabkan oleh kadar epinephrin yang cukup fluktuatif di plasma sehingga kadar akhir mungkin tidak mencerminkan kadar kenaikan epinephrin di awal latihan. Hal ini juga terkait dengan peningkatan epinephrin yang biasanya sangat meningkat pada latihan (10-100 kali lipat) (Chandler *et al.* 2003) yang tidak muncul dalam penelitian ini. Kemungkinan yang lain adalah bahwa model latihan berupa latihan ergocycle memang tidak meningkatkan epinephrin secara bermakna. Kenaikan *epinephrine* yang minimal ini kemungkinan menguntungkan bagi penderita diabetes mellitus karena secara teoritis kenaikan *epinephrine* akan meningkatkan glikogenolisis yang berujung pada peningkatan kadar glukosa darah.

Paska latihan ergocycle ditemukan terjadi peningkatan waktu koagulasi sehingga dapat disimpulkan bahwa latihan ergocycle dapat memperbaiki keadaan hiperkoagulasi pada penderita diabetes mellitus. Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk menilai apakah kenaikan waktu penjendalan ini bermakna secara klinis. Sementara ini kenaikan waktu penjendalan pada penderita diabetes diduga terkait dengan kadar glukosa darah. Walaupun demikian hal ini tidak dapat dibuktikan dalam penelitian ini.

Serupa dengan kadar glukosa darah, pemanjangan waktu koagulasi dalam penelitian ini juga tidak terkait dengan perubahan kadar epinephrin. Hal ini tidak sejalan dengan hipotesis pada awal penelitian yang menyatakan peningkatan kadar epinephrin berpengaruh pada pemanjangan klinis koagulasi lewat mekanisme peningkatan aktivitas TPA (*trombin plasminogen activator*) (Bolaman *et al.* 2007). Temuan dalam penelitian ini masih perlu divalidasi dengan desain penelitian yang dapat mengukur serial perubahan epinephrin dalam darah. Penelitian lanjutan juga diperlukan untuk melihat respon perubahan kadar glukosa darah, parameter koagulasi dan epinephrin pada latihan yang dilaksanakan dalam jangka panjang (respon adaptasi latihan).

E. KESIMPULAN

Dari data penelitian dapat disimpulkan bahwa penurunan kadar gula darah dan kecenderungan peningkatan waktu koagulasi pada penelitian ini tidak ditentukan oleh kadar akhir maupun selisih nilai epinephrin. Walaupun demikian temuan dalam penelitian ini masih perlu divalidasi dengan desain penelitian yang dapat mengukur serial perubahan epinephrin dalam darah. Penelitian lanjutan juga diperlukan untuk melihat respon perubahan kadar glukosa darah, parameter koagulasi dan epinephrin pada latihan yang dilaksanakan dalam jangka panjang (respon adaptasi latihan).

DAFTAR PUSTAKA

- Adeghate, E., P. Schattner, et al. (2006). "An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus." Annals of the New York Academy of Sciences **1084**(Diabetes Mellitus and its Complications: Molecular Mechanisms, Epidemiology, and Clinical Medicine): 1-29.
- Allen, N. A. (2004). "Social cognitive theory in diabetes exercise research: an integrative literature review." The Diabetes Educator **30**(5): 805-819.
- Bolaman, Z., F. Kok, et al. (2007). "The changes of coagulation parameters and microvascular complications in diabetes mellitus." The Endocrinologist **17**(4): 196.
- Boule, N. G., E. Haddad, et al. (2001). "Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials." Jama **286**(10): 1218.
- Carulli, L., S. Rondinella, et al. (2005). "Review article: diabetes, genetics and ethnicity." Alimentary Pharmacology & Therapeutics **22**: 16-19.
- Chan, J. C. N., V. Malik, et al. (2009). "Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology." Jama **301**(20): 2129.
- Chandler, W. L., W. C. Levy, et al. (2003). "A kinetic model of the circulatory regulation of tissue plasminogen activator during exercise, *epinephrine* infusion, and endurance training." Blood **81**(12): 3293-3302.
- Gibbs, C. R., A. D. Blann, et al. (2001). "Effects of acute exercise on hemorheological, endothelial, and platelet markers in patients with chronic heart failure in sinus rhythm." Clinical cardiology **24**(11): 724-729.
- Lakka, T. A. L. T. A. and D. E. L. D. E. Laaksonen (2007). "Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome." Applied physiology, nutrition, and metabolism **32**(1): 76-88.
- Marshall, J. C. (2001). "Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome." Critical care medicine **29**(7): S99.

- Nakhanakhup, C., P. Moungmee, et al. (2006). "Regular physical exercise in patients with type II diabetes mellitus." European Review of Aging and Physical Activity **3**(1): 10-19.
- Osende, J. I., J. J. Badimon, et al. (2001). "Blood thrombogenicity in type 2 diabetes mellitus patients is associated with glycemic control." Journal of the American College of Cardiology **38**(5): 1307-1312.
- Östenson, C. G. (2001). "The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: an overview." Acta Physiologica Scandinavica **171**(3): 241-247.
- Poll, T., M. Levi, et al. (2007). "*Epinephrine* exerts anticoagulant effects during human endotoxemia." The Journal of experimental medicine **185**(6): 1143.
- Ribeiro, J., A. Almeida-Dias, et al. (2007). "Hemostatic response to acute physical exercise in healthy adolescents." Journal of Science and Medicine in Sport **10**(3): 164-169.
- Riddell, M. C. and B. A. Perkins (2006). "Type 1 diabetes and vigorous exercise: applications of exercise physiology to patient management." Canadian Journal of Diabetes **30**(1): 63-71.
- Ruderman, N. B. and S. H. Schneider (1992). "Diabetes, exercise, and atherosclerosis." Diabetes Care **15**(11): 1787.
- Sobel, B. E. and D. J. Schneider (2004). "Platelet function, coagulopathy, and impaired fibrinolysis in diabetes." Cardiology clinics **22**(4): 511.
- Thomas, D. E., E. J. Elliott, et al. (2007). "Exercise for type 2 diabetes mellitus (Review)." Cochrane Library **2007**: 1-45.
- Thrall, G., D. Lane, et al. (2007). "A systematic review of the effects of acute psychological stress and physical activity on haemorheology, coagulation, fibrinolysis and platelet reactivity: Implications for the pathogenesis of acute coronary syndromes." Thrombosis research **120**(6): 819-847.
- Womack, C. J., P. R. Nagelkirk, et al. (2003). "Exercise-induced changes in coagulation and fibrinolysis in healthy populations and patients with cardiovascular disease." Sports Medicine **33**(11): 795-807.
- Zinman, B., N. Ruderman, et al. (2003). "Physical activity/exercise and diabetes mellitus." Diabetes Care **26**: S73.